

STAT6 ACTIVATION INHIBITOR**Publication number:** JP2000229959**Publication date:** 2000-08-22**Inventor:** INOUE TADAHIRO; IWAI KIYOTAKA; MURATA SHINJI;
NISHINAKA SHIGEYUKI; AOKI MIKIO; KAWAKAMI
HAJIME**Applicant:** SUMITOMO PHARMA; SUMITOMO CHEMICAL CO**Classification:**

- international: C12N15/09; A61K31/00; A61K31/41; A61K31/433;
A61P31/00; A61P31/04; A61P31/12; A61P31/18;
A61P35/00; A61P37/00; A61P37/02; A61P37/04;
A61P37/08; A61P43/00; C07D285/125; C12Q1/66;
C12N15/09; A61K31/00; A61K31/41; A61K31/433;
A61P31/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00;
C07D285/00; C12Q1/66; (IPC1-7): C07D285/125;
A61K31/00; A61K31/41; C12N15/09; C12Q1/66;
C12N15/09; C12R1/91; C07D285/14

- european:**Application number:** JP19990027933 19990204**Priority number(s):** JP19990027933 19990204[Report a data error here](#)**Abstract of JP2000229959**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor useful as a preventing and therapeutic agent of autoimmune diseases such as allergic diseases, viral or bacterial infectious diseases, malignant tumor, etc. by containing a specific dihydrothiadiazole derivative. **SOLUTION:** This inhibitor contains a compound expressed by formula I [X1 to X5 are each H, a (substituted) alkyl, a cycloalkyl, a (substituted) aralkyl, a halogen, cyano or the like, or form a (substituted) phenyl ring by binding two adjacent groups; R1, R2 are each H, a (substituted) alkyl, a cycloalkyl, a (substituted) aralkyl or the like, or R1 forms a cycloalkenyl ring by binding with X1; R3 is a (substituted) alkyl, a cycloalkyl or an aralkyl; and (n) is 1, 2], e.g. 1-[5-(methylsulfanyl)-2-phenyl-1,2,4-thiadiazol-3(2H)-yl]-1-ethanone}. The compound of the formula I is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III, reacting the obtained compound with a compound of formula IV and then oxidizing.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-229959

(P2000-229959A)

(43) 公開日 平成12年8月22日 (2000.8.22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 D 285/125		C 0 7 D 285/12	D 4 B 0 2 4
A 6 1 K 31/00	6 3 1	A 6 1 K 31/00	6 3 1 M 4 B 0 6 3
			6 3 1 H 4 C 0 3 6
			6 3 1 C 4 C 0 8 6
	6 3 5		6 3 5
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 16 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-27933

(22) 出願日 平成11年2月4日 (1999.2.4)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(71) 出願人 000002093

住友化学工業株式会社

大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号

(72) 発明者 井上 忠弘

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(74) 代理人 100107629

弁理士 中村 敏夫

最終頁に続く

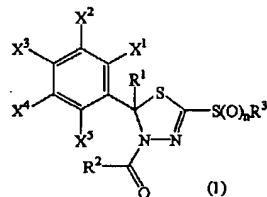
(54) 【発明の名称】 S T A T 6 活性化阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 転写因子スタット6の活性化阻害剤の提供。

【解決手段】 式1

【化1】



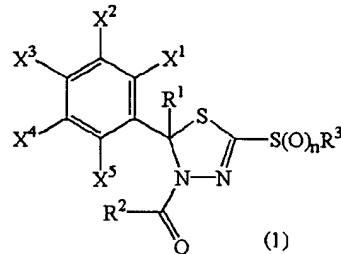
で表されるジヒドロチアジアゾール誘導体を有効成分とする転写因子スタット6の活性化阻害剤。

(2) 000-229959 (P2000-ch>?59

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

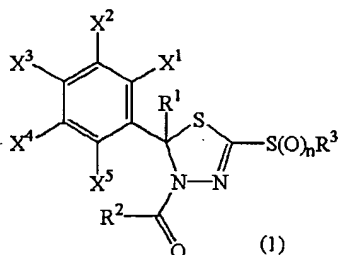
【化1】



(式中、X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。またはX¹、X²、X³、X⁴、およびX⁵において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。R¹は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。または、R¹およびX¹においては互いに結合してシクロアルケニル環を形成してもよい。R²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。R³はアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基を表す。nは1および2から選ばれる整数を表す。)で表されるジヒドロチアジアゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするSTAT6活性化阻害剤。

【請求項2】一般式(1)

【化2】



(式中、X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール

基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。またはX¹、X²、X³、X⁴、およびX⁵において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。R¹は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。または、R¹およびX¹においては互いに結合してシクロアルケニル環を形成してもよい。R²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。R³はアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基を表す。nは1および2から選ばれる整数を表す。)で表されるジヒドロチアジアゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするアレルギー性疾患、寄生虫感染症、自己免疫疾患、ウイルスあるいは細菌感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病または後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療剤または予防剤。

【請求項3】インターロイキン4の細胞内情報伝達を抑制する請求項1または2記載のスタット6活性化阻害剤。

【請求項4】即時型または/および遅延型アレルギーを抑制する請求項1または2記載のスタット6活性化阻害剤。

【請求項5】R¹が水素原子、R²がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基または置換アリール基、R³がアルキル基である、請求項1〜4のいずれか1項記載のスタット6活性化阻害剤。

【請求項6】R¹が水素原子、R²がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基または置換アリール基、R³がメチル基である、請求項1〜4のいずれか1項記載のスタット6活性化阻害剤。

【請求項7】R¹が水素原子、R²がアルキル基またはアリール基、R³がメチル基である、請求項1〜4のいずれか1項記載のスタット6活性化阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は転写因子スタット6(STAT6)の活性化阻害剤に関する。本発明の転写因子スタット6(STAT6)の活性化阻害剤は具体的には、例えば、アレルギー性疾患、寄生虫感染症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいは細菌感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病あるいは後天性免疫不全症候群(AIDS)等の治療

(3) 000-229959 (P2000-ch 硫穀)

剤または予防剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】従来、ある種のジヒドロチアジアゾール誘導体は、ACE阻害剤として知られている（特開昭62-53976）。

【0003】免疫応答において中心的な役割を担っているヘルパーT細胞（以下、Thと略す。）と呼ばれるリンパ球が、異なる二つのサブセットに分類されることを初めてMosmannらが提唱した。彼らはマウスのヘルパーT細胞（Th）を、産生するサイトカインのパターンによりTh1とTh2の2群に分類した（J. Immunol. (1986) 136: 2348-2357）。このTh1とTh2の分類は、単にヘルパーT細胞のサブセットの分類にとどまらず、生体における種々の免疫応答をTh1側の免疫応答あるいはTh2側の免疫応答と分類することを可能とした。さらに細胞性免疫はTh1タイプサイトカインが、液性免疫はTh2タイプサイトカインが関与することが知られるようになった。

【0004】Th2側の免疫応答としては、Th2から産生されるインターロイキン4（IL-4）、インターロイキン5（IL-5）、インターロイキン10（IL-10）、インターロイキン13（IL-13）等のTh2タイプサイトカインによる、B細胞からの抗体産生（IgEクラスを含む。）などがある。Th2はアレルギー反応に関与する多くのサイトカインを産生することから、アレルギー反応の制御細胞として近年、重要視されている。インターロイキン4はIgE抗体の産生を誘導するとともに肥満細胞の活性化、増殖も誘導する。また、好酸球が血管内皮細胞に接着、組織浸潤の際に機能する重要な分子であるVCAM-1の遺伝子発現も誘導する。さらに、インターロイキン4は、ヘルパーT細胞の前駆細胞であるナイーブT細胞に作用し、Th2への機能的分化を誘導し、分化成熟後のT細胞に対しては増殖因子としても働く。またインターロイキン13もインターロイキン4と同様の作用を示す。

【0005】Th2は、IgE抗体や肥満細胞が関与する即時型アレルギー反応のみならず、好酸球が関与する遅発型アレルギー反応をも惹起する中心的な細胞であると言える。また、インターロイキン4は、そのTh2の分化増殖因子として大きな役割を担っていると同時に、一方ではTh2から産生され、即時型および遅発型の両アレルギー反応に深く関与する重要なサイトカインである。しかし、インターロイキン4が生物活性を示すためには、標的細胞上の特異的レセプターに結合したのち、細胞内に情報が伝達されなくてはならない。近年の分子生物学の発展により、インターロイキン4レセプターからの細胞内情報伝達機構が解明され、主要な細胞内分子群が同定されてきた。中でもとりわけ重要な分子としてスタット6が見出された（Science 265:1701-1706(1994)）。

【0006】スタット6はインターロイキン4の情報を細胞内に伝達するとともに、それ自身が転写因子として機能し、遺伝子発現を誘導するユニークな分子である。しかもスタット6はインターロイキン4あるいはインターロイキン13の刺激によってのみ活性化して機能する。インターロイキン4がインターロイキン4レセプターに結合すると、レセプターの細胞内領域のチロシン残基がリン酸化される。するとここに、常時細胞質内に存在するスタット6が特異的に結合できるようになる。レセプターに結合したスタット6は、JAKキナーゼにより、そのチロシン残基がリン酸化される。チロシン残基がリン酸化されたスタット6は、二量体を形成してレセプターから離れ、細胞核の中へ移動し、転写因子として機能する。

【0007】最近では遺伝子工学的手法を用いて、スタット6の欠損マウスが作製され、その生理的役割が調べられている（Nature 380:627-630, 630-633(1996), Immunity 4: 313-319(1996)）。これらのマウスでは、インターロイキン4の情報が細胞に伝達できず、その結果アレルギー反応は起こらないことが確認されている。例えば、即時型アレルギー反応のみならず、遅発型アレルギー反応をも惹起する中心的な細胞であるTh2の分化が誘導できない。さらにこれらのマウスのT細胞はインターロイキン4および5を産生できない。同様にこれらのマウスのB細胞はIgE抗体を産生できない。つまりアレルギー反応の誘導にスタット6が必須であることが直接証明されたのである。さらに重要なのは、感染防御を担うTh1の分化、活性化などは正常であり、また個体の異常は何も観察されていないことである。このことは、スタット6活性化阻害剤にならば副作用の危険性がないことを示唆するものである。

【0008】このような背景から、アレルギー性疾患の病態に関与するインターロイキン4の機能を特異的に抑制するためにスタット6の活性化を阻害する全く新しいタイプの薬剤の開発が期待されている。しかもこのような薬剤は副作用を起こすことなく、アレルギー性疾患における即時型反応ならびに遅発型反応を抑制することが可能となる。

【0009】

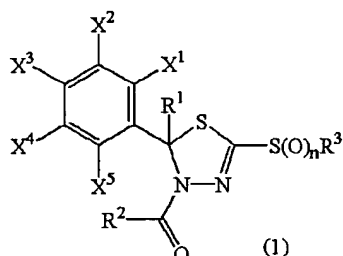
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、スタット6の活性化阻害剤の提供にある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、下記一般式（1）

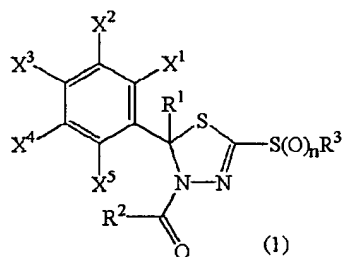
【化3】

(4) 000-229959 (P2000-8059)



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。または X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。 R^1 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。または、 R^1 および X^1 においては互いに結合してシクロアルケニル環を形成してもよい。 R^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。 R^3 はアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基を表す。 n は1および2から選ばれる整数を表す。)で表されるジヒドロチアジアゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするSTAT6活性化阻害剤、(2)

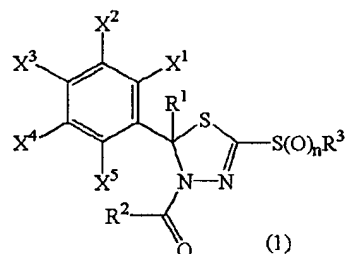
【化4】



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシ

カルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。または X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。 R^1 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。または、 R^1 および X^1 においては互いに結合してシクロアルケニル環を形成してもよい。 R^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。 R^3 はアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基を表す。 n は1および2から選ばれる整数を表す。)で表されるジヒドロチアジアゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするSTAT6活性化阻害剤、(2)一般式(1)

【化5】



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。または X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。 R^1 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。または、 R^1 および X^1 においては互いに結合してシクロアルケニル環を形成してもよい。 R^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。 R^3 はアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基を表す。 n

(5) 000-229959 (P2000-QA) 庁毅

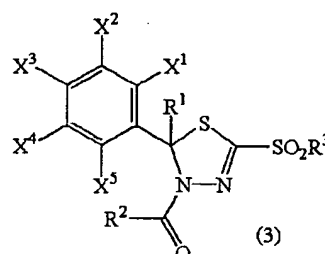
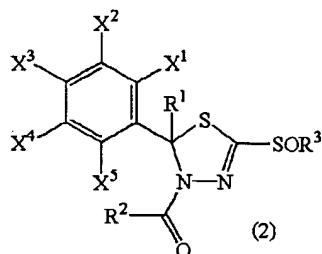
は1および2から選ばれる整数を表す。)で表されるジヒドロチアジアゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするアレルギー性疾患、寄生虫感染症、自己免疫疾患、ウイルスあるいは細菌感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病または後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療剤または予防剤、(3)インターロイキン4の細胞内情報伝達を抑制する上記(1)または(2)記載のスタット6活性化阻害剤、(3)即時型または/および遅延型アレルギーを抑制する上記(1)または(2)記載のスタット6活性化阻害剤、(5) R^1 が水素原子、 R^2 がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基または置換アリール基、 R^3 がアルキル基である、上記(1)~(4)のいずれか1項記載のスタット6活性化

阻害剤、(6) R^1 が水素原子、 R^2 がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基または置換アリール基、 R^3 がメチル基である、上記(1)~(4)のいずれか1項記載のスタット6活性化阻害剤、(7) R^1 が水素原子、 R^2 がアルキル基またはアリール基、 R^3 がメチル基である、上記(1)~(4)のいずれか1項記載のスタット6活性化阻害剤、に関するものである。

【0011】

【発明の実施形態】本発明に係わる一般式(1)で表される化合物の態様として、例えば、以下の化合物(2)、(3)で示されるように、 n は1または2を表し、より好ましくは n が2である化合物が挙げられる。

【化6】

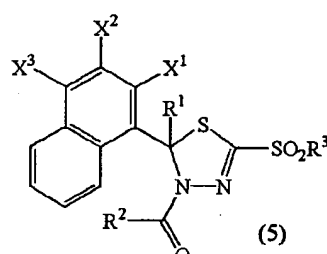
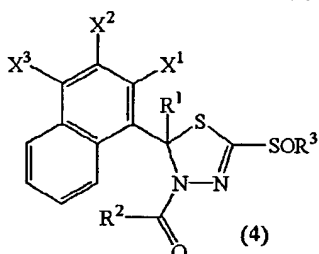


(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 および R^3 は前述と同じ意味を表す。)

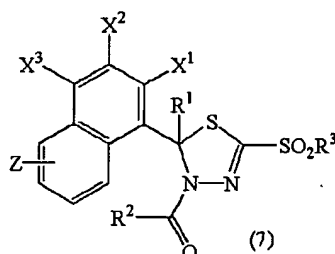
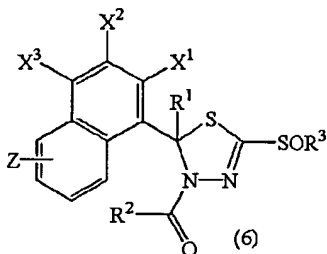
更には、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、ま

たは置換フェニル環を形成した、以下の化合物(4)~(9)が挙げられる。

【化7】

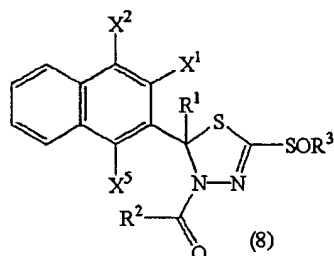


【化8】



【化9】

(6) 000-229959 (P2000-PK59)



(式中、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R¹、R²およびR³は前述と同じ意味を表す。Zは、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルフォニル基、アルカノイル基およびアルキルアミド基を表す。置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよい。)

本発明におけるX¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R¹、R²、R³、及びZにおける基を具体的に説明する。アルキル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、3-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

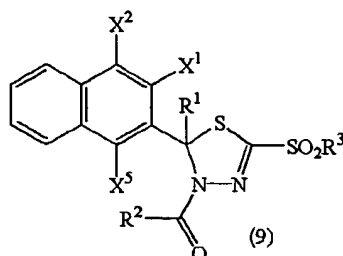
【0012】置換アルキル基とは、一つまたはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基を表す。ここでアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等の炭素数1～6の低級アルキル基を表す。置換アルキル基の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシ基等が挙げられる。

【0013】ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0014】アルコキシ基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルコキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。

【0015】アルカノイル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルカノイル基が挙げられ、具体的には、例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ヒバロイル等が挙げられる。

【0016】アルコキシカルボニル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数2～6個の低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル等が挙げられる。



【0017】アルキルアミド基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数2～6個の低級アルキルアミド基が挙げられ、具体的には、例えば、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチルアミド、2-ブチルアミド等が挙げられる。

【0018】シクロアルキル基としては、例えば、炭素数3～7個の低級シクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタール等が挙げられる。

【0019】シクロアルキルアルキル基としては、例えば、炭素数4～13個の低級シクロアルキルアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。

【0020】アラルキル基としては、例えば、炭素数7～15個の基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、ナフチルプロピル等が挙げられる。

【0021】置換アラルキル基とは、一つまたはそれ以上の置換基で置換されたアラルキル基を表す。ここでアラルキル基とは、例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等の炭素数6～10のアリール基で置換された炭素数1～3の低級アルキル基を表す。ここで置換基としては、水酸基、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数1～3の低級アルコキシ基、カルボキシ基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等の炭素数2～4の低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基等を挙げることができる。アロイル基としては、例えば、炭素数7～11個の基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等が挙げられる。

【0022】アリール基としては、例えば、炭素数6～10個の基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

【0023】X¹ およびR¹ が互いに結合して形成するシクロアルケニル環としては、例えば5～7員環のシクロアルケニル等が挙げられ、具体的にはシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等が挙げられる。

【0024】アラルキル基、フェノキシ基、アロイル基、ア

(7) 000-229959 (P2000-e#59)

リール基およびフェニル環の置換基としては、例えば、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルフォニル基、アルカノイル基、アルキルアミド基等が挙げられる。置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよい。

【0025】該置換基のアルキルアミノ基としては、例えば、炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。

【0026】ジアルキルアミノ基としては、例えば、同一または異なる炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

【0027】アルキルアミノカルボニル基としては、例えば、炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミ

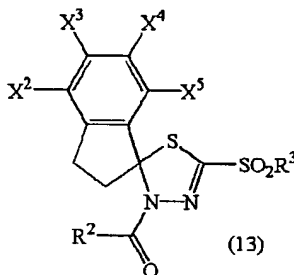
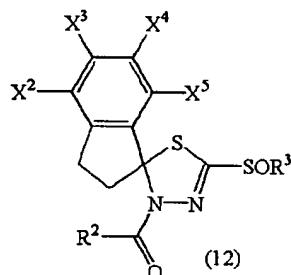
ノカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0028】ジアルキルアミノカルボニル基としては、例えば、同一または異なる炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

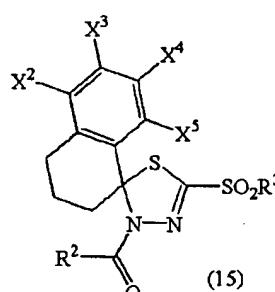
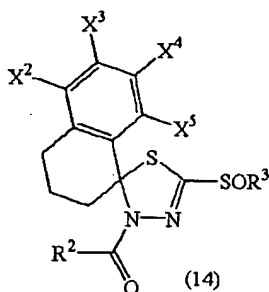
【0029】アルキルスルフォニル基としては、例えば、炭素数6個以下の低級アルキル基で置換されたスルフォニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基等が挙げられる。

【0030】本発明に係わる一般式(1)で表される化合物の一つの態様として、例えば、以下の化合物(12)～(15)で示されるように、 R^1 および X^1 が互いに結合して5員環または6員環を形成する化合物が挙げられる。

【化10】



【化11】



(式中、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^2 および R^3 は、前述と同じ意味を表す。)

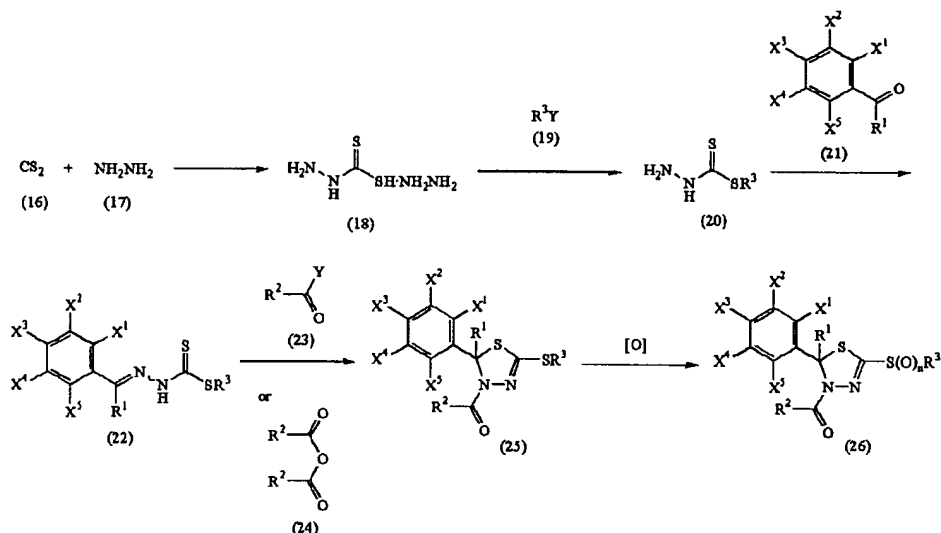
【0031】本発明に係わる一般式(1)で表される化合物の好ましい態様として、例えば、 R^1 としては、水素原子、アルキル基が挙げられるが、より好ましい態様としては、水素原子を挙げることができる。 R^2 の好ましい態様としては、アルキル基、アリール基が挙げられるが、より好ましい態様としては、メチル基、フェニル基が挙げられる。 R^3 の好ましい態様としては、アルキル基が挙げられるが、より好ましい態様としては、メチル基が挙げられる。 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 の好ましい態様としては、水素原子、アルコキシ基が挙げ

られるが、より好ましくは、水素原子、メトキシ基が挙げられる。本発明に用いる化合物(1)には塩基性置換基を有する化合物が含まれ、これらの化合物は酸と塩を形成することができる。塩を形成する酸としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、しょう酸、くえん酸、りんご酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

【0032】本発明の化合物は文献記載の方法、例えば、J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 967 (1983) や J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1357 (1986) に準じて合成することができる。

(8) 000-229959 (P2000-ch 毅

【化12】



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味を表す。Y はヨウ素原子、臭素原子または塩素原子等の脱離基を表す。)

【0033】化合物 (18) はそれ自体公知の方法、例えば、J. Org. Chem. 19, 733 (1954) に記載の方法等により合成することができる。

【0034】化合物 (20) はそれ自体公知の方法、例えば、J. Med. Chem. 25, 557-560 (1982)、J. Med. Chem. 22, 855-862 (1979)、J. Med. Chem. 21, 591-594 (1978) に記載の方法等に準じて合成することができる。

【0035】化合物 (21) は、それ自体公知の方法、例えば実験化学講座第4版21巻1頁 (丸善株式会社、1992年発行)、実験化学講座第4版21巻149頁 (丸善株式会社、1992年発行) に記載の方法などに準じて合成することができる。

【0036】化合物 (22) は、化合物 (20) と化合物 (21) を、不活性溶媒中、反応させ得ることができる。不活性溶媒としては例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、DMF、ジメチルスルフォキシド (以下、DMSO と略す。) 等の非プロトン系溶媒等が挙げられる。反応温度としては約室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0037】化合物 (23) は、それ自体公知の方法、例えば実験化学講座第4版22巻115頁 (丸善株式会社、1992年発行) に記載の方法などに準じて合成することができる。

【0038】化合物 (24) は、それ自体公知の方法、例えば実験化学講座第4版22巻127頁 (丸善株式会社、1992年発行) に記載の方法などに準じて合成することができる。

【0039】化合物 (25) は、化合物 (22) と化合物 (24) を反応させ得ることができる。反応温度としては約50℃から化合物 (24) の沸点の範囲から選択される。化合物 (24) の量としては、化合物 (25) に対し、約1倍モルから約50倍モルの範囲から選択され、約2倍モルから約20倍モルの範囲が特に好ましい。

【0040】化合物 (25) は、化合物 (22) と化合物 (23) を、四塩化炭素、クロロフォルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素溶媒等の溶媒中、トリエチルアミン等の有機第3級アミン存在下、反応させ得ることもできる。また、微量のN, N-ジメチルアミノピリジン等を反応触媒として用いることができる。化合物 (23) の量としては化合物 (22) に対し約等倍モル〜約5倍モルの範囲が好ましい。反応温度としては約0℃〜約室温の範囲が好ましい。

【0041】化合物 (25) は、化合物 (22) と化合物 (23) を、ピリジン、2, 6-ルチジン等の不活性溶媒中、反応させ得ることもできる。化合物 (23) の量としては化合物 (22) に対し約等倍モル〜約5倍モルの範囲が好ましい。反応温度としては約0℃〜約室温の範囲が好ましい。

【0042】化合物 (26) は、化合物 (25) と過マンガン酸カリウム、過酸化水素等の酸化試剤とを、不活性溶媒中、反応させ得ることができる。不活性溶媒としては例えば、酢酸、水等が挙げられ、これらは単独、あるいは混合溶媒として用いることができる。酸化試剤の量としては化合物 (14) に対し約等倍モル〜約3倍モルの範囲が好ましい。反応温度としては約0℃〜約室温の範囲が好ましい。

【0043】化合物 (26) は、化合物 (25) とm-クロロ過酸化ベンゾイル等の酸化試剤とを、不活性溶媒中、

(9) 000-229959 (P2000-ch%今毅

反応させ得ることができる。不活性溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロフォルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素溶媒等が挙げられる。酸化試剤の量としては化合物(14)に対し約等倍モル〜約3倍モルの範囲が好ましい。反応温度としては約0℃〜約室温の範囲が好ましい。

【0044】化合物(1)またはそれを製造するための中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0045】また上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1990)に詳しく記されている。

【0046】化合物(1)において不斉炭素有する置換基を持つ場合、光学異性体が存在し、これら光学異性体の混合物や単離されたものは化合物(1)に含まれる。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば、光学分割が挙げられる。

【0047】光学分割法としては例えば化合物(1)を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、オージイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類)または、光学活性なアミン(例えばα-フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させ、分割することができる。

【0048】塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまゝに必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5〜約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じて結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエ

ステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

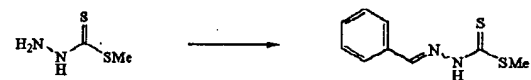
【0049】本発明のSTAT6活性化阻害剤は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等で投与することができる。非経口的に投与する場合は例えば、溶液、乳剤、懸濁液等の液剤を注射剤として投与すること、坐剤の形で直腸投与すること等ができる。このような投与剤型は通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより一般的方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は対象とする疾患、患者の症状、年齢、体重等、及び投与形態等によって異なるが、経口投与する場合、有効成分は通常は成人に対し1日あたり約1〜約1000mgの範囲、好ましくは約10〜約500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合、有効成分は約0.1〜約500mgの範囲、好ましくは約3〜約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

【0050】また本発明のSTAT6活性化阻害剤は具体的に、例えば、アレルギー性疾患、寄生虫感染症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいは細菌感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病あるいは後天性免疫不全症候群(AIDS)等の治療剤または予防剤として用いることができる。

【0051】

【実施例】実施例1

【化13】



メチル 2-(フェニルメチリデン)-1-ヒドラジンカルボジチオエイト

メチル 1-ヒドラジンカルボジチオエイト 12.22 g、ベンツアルデヒド 12.73 g をエタノール 200 ml に加え、加熱還流した。反応終了後、結晶が析出するまで濃縮し、冷却した。析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄し、減圧乾燥した。標題のメチル 2-(フェニルメチリデン)-1-ヒドラジンカルボジチオエイト 18.08 g を得た。(収率 86%)

¹H NMR (TMS / CDCl₃) δ 2.67 (3H, s), 7.38-7.45 (3H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.90 (1H, s), 10.61 (1H, br)

【0052】実施例2

【化14】

(0000) 000-229959 (P2000-ch-擅殺)



1-[5-(メチルスルファニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

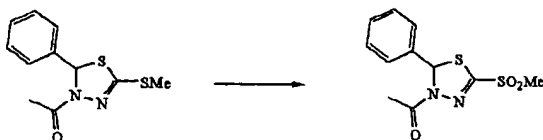
メチル 2-(フェニルメチリデン)-1-ヒドラジンカルボジチオエイト 1.68 g を無水酢酸に溶かし、加熱還流した。反応終了後、反応液を留去し、n-ヘキサン：酢酸エチル(5:1)にてカラム精製を行った。標

題の1-[5-(メチルスルファニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン 1.77 g を得た。(収率88%)

$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.33 (3H, s), 2.61 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.27-7.37 (5H, m)

【0053】実施例3

【化15】



1-[5-(メチルスルフォニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

1-[5-(メチルスルファニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン 2.52 g を酢酸 20 ml に溶かし、氷水冷却下、過マンガン酸カリウム 3.16 g を少しずつ加えた。反応終了後、過剰な過マンガン酸カリウムを飽和重曹水と亜硫酸ナトリウム水溶液の混合溶液で処理し、析出した不溶物をセライトにて濾去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、濃縮残留物を n-ヘキサン：酢酸エチル(2:1)にてカラム精製を行い、さらにクロロフォルム：アセトン(50:1)にてカラム精製を行った。標題の1-[5-(メチルスルフォニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン 260 mg を得た。(収率9.1

%)

$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 3.30 (3H, s), 7.19 (1H, s), 7.30-7.42 (5H, m)

【0054】実施例4

【化16】



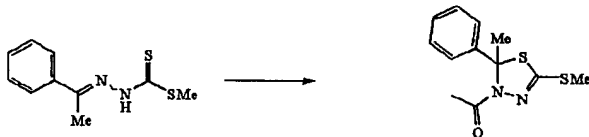
メチル 2-(1-フェニルエチリデン)-1-ヒドラジンカルボジチオエイト

実施例1の方法に従い、標題の化合物を 1.71 g (76%) 得た。

$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.32 (3H, s), 2.67 (3H, s), 7.38-7.44 (3H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 9.99 (1H, br)

【0055】実施例5

【化17】



1-[2-メチル-5-(メチルスルファニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

実施例2の方法に従い、標題の化合物を 1.30 g (97%) 得た。

$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.56 (3H, s), 7.24-7.38 (3H, m), 7.43-7.48 (2H, m)

【0056】実施例6

【化18】



1-[2-メチル-5-(メチルスルフォニル)-2-

フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-

(11) 00-229959 (P2000-ch* 殺

イル]-1-エタノン

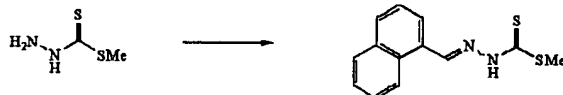
実施例3の方法に従い、標題の化合物を110mg (37%) 得た。

 $^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.35 (3H, s), 2.48 (3H,

s), 3.29 (3H, s), 7.33-7.49 (5H, m)

【0057】実施例7

【化19】



メチル 2-(ナフチルメチリデン)-1-ヒドラジンカルボジチオエイト

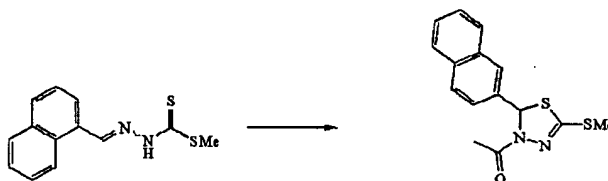
実施例1の方法に従い、標題の化合物を2.44g (94%) 得た。

 $^1\text{H NMR}$ (TMS / DMSO-d_6) δ 2.60 (3H, s), 7.48-7.57

(2H, m), 7.78-7.90 (3H, m), 7.97-8.01 (2H, m); 8.36 (1H, s), 13.13 (1H, s)

【0058】実施例8

【化20】



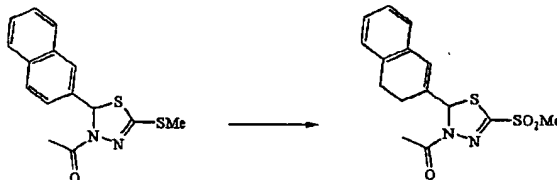
1-[5-(メチルスルファニル)-2-ナフチル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

実施例2の方法に従い、標題の化合物を3.59g (100%) 得た。

 $^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.36 (3H, s), 2.63 (3H, s), 7.26 (1H, s), 7.40-7.51 (3H, m), 7.75 (1H, s), 7.7-7.85 (3H, m)

【0059】実施例9

【化21】



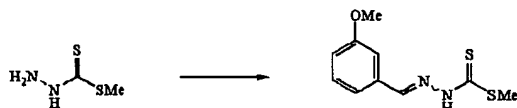
1-[5-(メチルスルフォニル)-2-ナフチル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

実施例3の方法に従い、標題の化合物を612mg (15%) 得た。

 $^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.33 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 1.9 Hz), 7.48-7.55 (2H, m), 7.78-7.89 (4H, m)

【0060】実施例10

【化22】



メチル 2-(3-メトキシフェニルメチリデン)-1-ヒドラジンカルボジチオエイト

実施例1の方法に従い、標題の化合物を4.30g (89%) 得た。

 $^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.67 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 7.82 (1H, s), 10.20 (1H, br)

【0061】実施例11

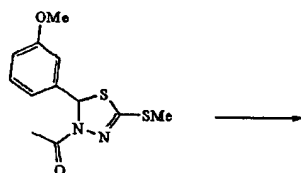
【化23】



(2) 100-229959 (P 2000- 穀

1-[2-(3-メトキシフェニル)-5-(メチルスルファニル)-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

実施例2の方法に従い、標題の化合物を2.78g(98%)得た。



$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.33 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.78-6.85 (2H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.22-7.29 (1H, m)

【0062】実施例12

【化24】

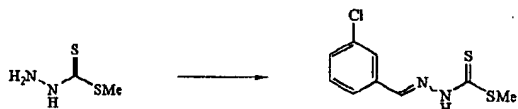
1-[2-(3-メトキシフェニル)-5-(メチルスルフォニル)-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

実施例3の方法に従い、標題の化合物を611mg(20%)得た。

$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.83-6.91 (3H, m), 7.16 (1H, s), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz)

【0063】実施例13

【化25】



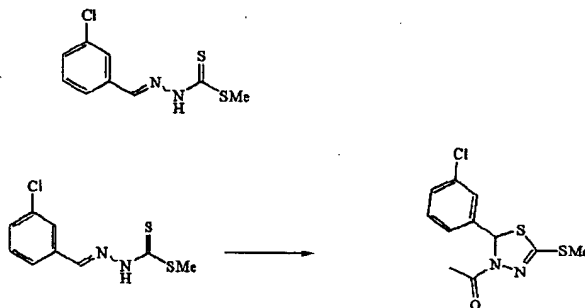
メチル 2-(3-クロロフェニルメチリデン)-1-ヒドラジンカルボジチオエイト

実施例1の方法に従い、標題の化合物を3.70g(76%)得た。

$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.68 (3H, s), 7.31-7.43 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.74-7.78 (2H, m), 10.16 (1H, br)

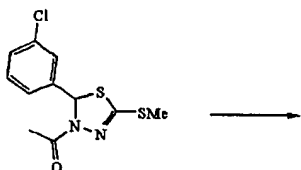
【0064】実施例14

【化26】



1-[2-(3-クロロフェニル)-5-(メチルスルファニル)-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

実施例2の方法に従い、標題の化合物を3.17g(100%)得た。



$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.34 (3H, s), 2.62 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.17-7.24 (1H, m), 7.26-7.30 (3H, m)

【0065】実施例15

【化27】

1-[2-(3-クロロフェニル)-5-(メチルスルフォニル)-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

実施例3の方法に従い、標題の化合物を780mg(22%)得た。

$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.32 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.20-7.26 (1H, m), 7.30-7.34 (3H, m)

【0066】実施例16

【化28】

(3) 100-229959 (P 2000-2 吨穀



1-[5-(メチルスルファニル)-2-フェニル-
1,3,4-チアジゾール-3(2H)-イル]-1-
プロパノン

実施例2の方法に従い、標題の化合物を2.18g(8
2%)得た。

¹H NMR (TMS / CDCl₃) δ 1.15 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.61 (3H, s), 2.68 (2H, dd, J = 7.5 Hz, 3.3 Hz), 7.08 (1H, s), 7.28-7.38 (5H, m)

【0067】実施例17

【化29】



1-[5-(メチルスルフォニル)-2-フェニル-
1,3,4-チアジゾール-3(2H)-イル]-1-
プロパノン

実施例3の方法に従い、標題の化合物を523mg(2
1%)得た。

¹H NMR (TMS / CDCl₃) δ 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.73 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.30 (3H, s), 7.19 (1H, s), 7.30-7.42 (5H, m)

【0068】実施例18

【化30】



[5-(メチルスルファニル)-2-フェニル-1,
3,4-チアジゾール-3(2H)-イル] (フェニ
ル) メタノン

実施例2の方法に従い、標題の化合物を2.81g(8
9%)得た。

¹H NMR (TMS / CDCl₃) δ 2.55 (3H, s), 7.28-7.50 (9H, m), 7.89-7.93 (2H, m)

【0069】実施例19

【化31】



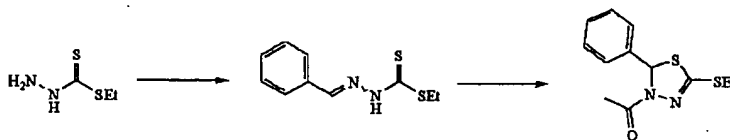
[5-(メチルスルフォニル)-2-フェニル-1,
3,4-チアジゾール-3(2H)-イル] (フェニ
ル) メタノン

実施例3の方法に従い、標題の化合物を12mg(0.
4%)得た。

¹H NMR (TMS / CDCl₃) δ 3.24 (3H, s), 7.38-7.45 (6H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.80-7.89 (3H, m)

【0070】実施例20

【化32】



1-[5-(エチルスルファニル)-2-フェニル-
1,3,4-チアジゾール-3(2H)-イル]-1-
エタノン

エチル 1-ヒドラジンカルボジチオエイト 953m
g、ベンツアルデヒド 849mg をエタノール 14ml

に加え、加熱還流した。反応終了後、減圧濃縮し、エチル 2-(フェニルメチリデン)-1-ヒドラジンカルボジチオエイトを得た。得られたエチル 2-(フェニルメチリデン)-1-ヒドラジンカルボジチオエイトを無水酢酸 14ml に無水酢酸に溶かし、加熱還流した。

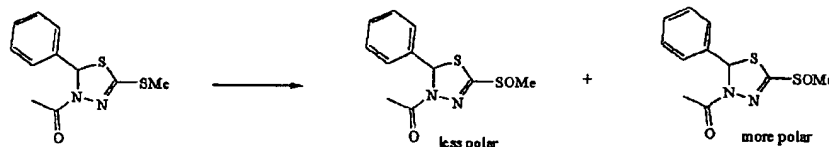
(4) 100-229959 (P2000-0 殺

反応終了後、反応液を留去し、n-ヘキサン：酢酸エチル（5：1）にてカラム精製を行った。標題の1-[5-(エチルスルファニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン 1.78 gを得た。（収率95%）

$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 1.43 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.33 (3H, s), 3.02-3.25 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.30-7.38 (5H, m)

【0071】実施例 2 1

【化 3 3】



1-[5-(メチルスルフィニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

1-[5-(メチルスルファニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン 252 mg をジクロロメタン 5 ml に溶かし、氷水冷下、メタクロロ過酸化ベンゾイル 259 mg を加えた。反応終了後、飽和重曹水と亜硫酸ナトリウム水溶液の混合溶液で処理し、水槽をクロロフォルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、濃縮残留物を n-ヘキサン：酢酸エチル（1：1）にて薄層クロマト精製を行った。標題

1-[5-(エチルスルフォニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノン

実施例 3 の方法に従い、標題の化合物を 303 mg（収率 15%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 1.51 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.38 (3H, s), 3.41 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.30-7.42 (5H, m)

【0072】実施例 2 2

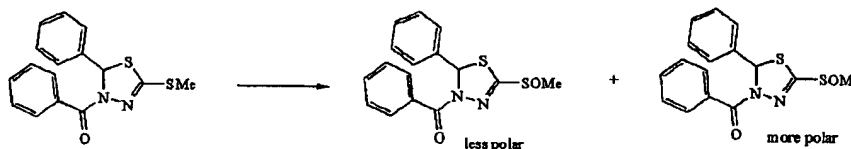
【化 3 4】

の 1-[5-(メチルスルフィニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル]-1-エタノンのジアステレオマーをそれぞれ 119 mg (Rf 0.3、収率 43%)、93 mg (Rf 0.2、収率 34%) を得た。

Rf 0.3 : $^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.35 (3H, s), 2.97 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.26-7.35 (2H, m), 7.37-7.41 (3H, m) ; Rf 0.2 : $^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.33 (3H, s), 2.99 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.35-7.41 (5H, m)

【0073】実施例 2 3

【化 3 5】



1-[5-(メチルスルフィニル)-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-3(2H)-イル] (フェニル) メタノン

実施例 2 2 の方法に従い、標題の化合物ジアステレオマーをそれぞれ 31 mg (Rf 0.3、収率 17%)、21 mg (Rf 0.2、収率 12%) を得た。

Rf 0.3 : $^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.95 (3H, s), 7.37-7.42 (8H, m), 7.79-7.83 (2H, m) ; Rf 0.2 : $^1\text{H NMR}$ (TMS / CDCl_3) δ 2.94 (3H, s), 7.34-7.53 (8H, m), 7.79-7.84 (2H, m)

【0074】実施例 2 4 (スタット 6 活性化の阻害作用)

1) 細胞

マウス線維芽細胞 L929 は、大日本製薬（大阪）より入手したものを使用した。

2) 培地

RPMI 1640 培地「ダイゴ」（日本製薬（東京）Code No. 394-00735）に 56 度、30 分にて非働化した牛胎児血清（Fetal Bovine Serum, Defined, Code No. A-1111-L, HyClone Lab., Logan, Utah）を 10%、2-メルカプトエタノール（Sigma, St Louis, MO, Code No. M-6250）を 50 μM となるように添加して使用した。

3) 薬剤

(註5) 100-229959 (P2000-00) 59

被検薬剤はジメチルスルホキシド（ナカライテスク（京都）Code No. 134-45）にて8 mg/mlとなるように溶解し、培地で希釈して最終濃度10 µg/mlとした。

【0075】4) STAT6レポーター遺伝子の構築
マウス免疫グロブリンgermline ε 遺伝子プロモーター上のIL-4応答領域（STAT6結合領域を含む）を3個つないだ配列番号1のオリゴヌクレオチドおよびその相補鎖を日本バイオサービス（埼玉）より購入した。配列番号1のオリゴヌクレオチドおよびその相補鎖を混合し、熱変性、アニール後、5' および3' 端を制限酵素Sac I（宝酒造（大津）Code No. 1078A）およびBgl II（宝酒造（大津）Code No. 1021A）でそれぞれ切断し、pGL3 Promoter Vector（Promega Corporation, Madison, WI, Code No. E1761）のSac I/Bgl II 部位にクローニングした。

5) 遺伝子導入および安定発現細胞株の作製
L929細胞 5×10⁵ 個をFalcon組織培養用6ウェルプレート（Becton Dickinson Labware, Bedford, MA, Code No. 3046）にまいて付着させた後、牛胎児血清を含まない培地で細胞を洗浄した。作製したSTAT6レポーター遺伝子4 µg、薬剤耐性遺伝子pSV2neo（GIBCO BRL, Gaithersburg, MD）0.5 µgとリポフェクトアミン（GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, Code No. 18324-012）20 µlを牛胎児血清を含まない培地0.4 ml中で混合し、室温で30分静置した。その後、牛胎児血清を含まない培地1.6 mlをさらに加えて、洗浄後の細胞に添加し、5時間培養した。牛胎児血清を含む培地2 mlを添加して、さらに19時間培養した。培地交

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - (E - B) / (C - B) \times 100$$

Experimental Activity (E) : 被検化合物の存在下にIL-4刺激で誘導されるルシフェラーゼ活性

Control Activity (C) : 被検化合物の非存在下にIL-4刺激で誘導されるルシフェラーゼ活性

Background Activity (B) : 被検化合物の非存在下、無刺激時に誘導されるルシフェラーゼ活性

結果は表1に示す。

【表1】

実施例番号	阻害率	実施例番号	阻害率
3	93	17	72
6	19	19	53
9	100	21	11
12	82	22 ¹⁾	18
15	100	23 ²⁾	60

表中、阻害率 (%) を表す。

配列

CGGAGCTCTG CCTTAGTCAA CTTCCTAAGA ACAGATGCCT TAGTCAACTT CCCAAGAACA 60

GATGCCTTAG TCAACTTCCC AAGAACAGAA GATCTCG 97

換して24時間さらに培養後、G418（GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, Code No. 10131-019）を0.2 mg/mlとなるように添加して培養を継続、薬剤耐性細胞を選択した。得られた薬剤耐性細胞をG418を含む培地に浮遊させ、0.2個/ウェルとなるようにFalconマイクロプレート（Becton Dickinson Labware, Bedford, MA, Code No. 3072）にまいてクローニングを行ない、IL-4に反応してルシフェラーゼを発現するクローンを取得した。

【0076】6) STAT6活性化阻害試験
遺伝子導入したL929細胞を1×10⁴ 個/0.1 ml/ウェルとなるように、マイクロプレート（costar 3610, Corning Costar Corporation, Cambridge, MA）にまき、一晚培養した。翌日、被検薬剤およびIL-4 10 U/ml（PharMingen, San Diego, CA, Code No. PM-19231V）を添加して0.2 ml/ウェルとし、6時間培養した。培養後、上清を吸引除去し、付着細胞に可溶化剤0.025 ml/ウェルを加えて溶解した。各ウェルにルシフェラーゼ基質溶液を0.1 mlずつ添加し、ルシフェラーゼ活性をルミノメーター（MicroLumatLB96P, EG&G BERTHOLD, Bad Wildbad, Germany）で測定した。実験は、triplicateで行い、平均値を求めた。可溶化剤および基質溶液は市販のLuciferase Assay System（Promega Corporation, Madison, WI, Code No. E1500）を用いた。被検化合物のSTAT6活性化阻害作用は、IL-4刺激で誘導されるルシフェラーゼ活性に対する阻害率 (%) で表示した。阻害率 (%) は、下記の式により算出した。

1) 薄層シリカゲルクロマト上（ヘキサン：酢エチ/1：1）で、極性の高い方の異性体（2位）を使用。

2) 薄層シリカゲルクロマト上（ヘキサン：酢エチ/1：1）で、極性の低い方の異性体（2位）を使用。

【配列表】

【0077】

配列番号：1

配列の長さ：97

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖

配列の種類：合成DNA

(16) 100-229959 (P2000-0:F59)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	〜コード (参考)
A 6 1 K 31/00	6 3 7	A 6 1 K 31/00	6 3 7 E
			6 3 7 A
			6 3 7 C
	6 4 3		6 4 3
31/41	6 0 4	31/41	6 0 4
C 1 2 N 15/09	Z N A	C 1 2 Q 1/66	Z N A
C 1 2 Q 1/66	Z N A	C 1 2 N 15/00	Z N A A
//(C 1 2 N 15/09	Z N A		
C 1 2 R 1:91)			
C 0 7 D 285:14			
(72)発明者 岩井 清高		(72)発明者 川上 肇	
大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住		大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住	
友製薬株式会社内		友製薬株式会社内	
(72)発明者 村田 眞志		Fターム(参考) 4B024 AA11 BA08 CA01 DA02 EA04	
大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住		FA02 FA10 GA13 GA18 HA11	
友製薬株式会社内		4B063 QA05 QQ61 QR58 QR77 QS38	
(72)発明者 西中 重行		QX02	
大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住		4C036 AD08 AD11 AD16 AD17 AD20	
友製薬株式会社内		AD26 AD27 AD29 AD30	
(72)発明者 青木 幹雄		4C086 AA01 AA02 AA03 BC85 CB27	
大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住		GA16 MA01 MA04 NA14 ZB05	
友製薬株式会社内		ZB09 ZB13 ZB26 ZB32 ZC55	